



# En ni dager gammel jente med feber

---

## NOE Å LÆRE AV

### KARIN SKJELLEGRIND

E-post: karin.toft.skjellegrind@gmail.com

Barne- og ungdomsposten

Sykehuset Levanger

Karin Skjellegrind er konstituert overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### HÅKON BERGSENG

Nyfødt intensiv

Barne- og ungdomsklinikken

St. Olavs hospital

Håkon Bergseng er overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

Alvorlig sykdom hos spedbarn forekommer heldigvis sjelden i Norge i dag. Uspesifikke symptomer og funn hos denne pasientgruppen kan gjøre diagnostikken vanskelig, og en bred tankegang er avgjørende for ikke å overse aktuelle sykdommer. Denne kasuistikken illustrerer utfordringene vi møtte under diagnostisering og behandling av et ni dager gammelt spedbarn.

En ni dager gammel jente kom direkte til barnemottaket ved en av landets universitetsklinikker etter at foreldrene hadde kontaktet barselavdelingen. Jenta hadde ikke diet ordentlig på 13 timer og klynket og virket irritabel. Foreldrene hadde målt temperaturen til 39,6 °C hjemme.

Barnet var født i svangerskapsuke 37+1. Det hadde vært en komplisert forløsning med vakuumekestraksjon, skulderdystoci og navlesnorsruptur. Fødselen hadde blitt overvåket med skalpelektrode. Barnet hadde hatt behov for kortvarig resuscitering og fått apgarscore 3-6-8. Barseloppholdet hadde vært ukomplisert med unntak av en clavicalfraktur, som var blitt konservativt behandlet, og ikterus, som hun hadde fått lysbehandling for. Jenta hadde blitt utskrevet da hun var tre dager gammel.

Når et spedbarn innlegges med feber, skal man alltid mistenke alvorlig bakteriell infeksjon og sepsis. Nyfødte har et umodent immunforsvar med lavt nivå av immunglobuliner og redusert granulocytffunksjon, og har derfor større risiko for alvorlige infeksjoner enn eldre barn (1). De viktigste risikofaktorene for neonatal sepsis er infeksjon hos mor, kolonisering med gruppe B-streptokokker (*Streptococcus agalactiae*), langvarig vannavgang og prematuritet. Brutt hudbarriere er også en viktig risikofaktor (fra navlen eller forårsaket av f.eks. skalpelektrode eller rifter etter instrumentell forløsning). Metabolske faktorer som hypoksi, acidose, hyperbilirubinemi, hypotermi og medfødte metabolske forstyrrelser øker også risikoen for neonatal sepsis, trolig fordi de forstyrrer den naturlige utviklingen av immunologiske responsmekanismer (2).

I innkomstjournalen ble pasienten beskrevet som våken, men irritabel. Hun var marmorert i huden og hadde kapillær fylningstid på 2 sekunder (referanseområde < 3 s). Barnet hadde pulsfrekvens på 205–210 slag/min (80–160 slag/min), temperatur på 39,5 °C og lett takypné med 60–70 pust/min (30–50 pust/min). Fontanelen var bulende og kroppsposituren påfallende med innadroterte over- og underekstremiteter og flekterte hånd- og ankelledd. Det forelå ingen petekkier. Ved klinisk undersøkelse av hjerte, lunger og abdomen var det normale funn. Det ble gitt et væskestøt (60 ml NaCl 9 mg/ml, dvs. 20 ml/kg) intravenøst. Empirisk sepsisbehandling ble raskt startet i form av ampicillin (300 mg × 3) og gentamicin (12 mg × 1) intravenøst. Litt senere ble det lagt til cefotaksim intravenøst (150 mg × 3) på grunn av mistanke om meningitt samt aciklovir (30 mg × 3) intravenøst for å dekke for en eventuell herpesencefalitt. Barnet ble lagt inn på nyfødteintensivavdeling med overvåkning av puls, blodtrykk og oksygenmetning.

Blodprøveanalyser er vist i tabell 1. Kapillær blodgassmåling viste en lett metabolsk acidose med pH 7,33, pCO<sub>2</sub> 4,9 kPa, baseoverskudd (BE) –7 mmol/l og bikarbonat 19 mmol/l (tabell 1). Metabolsk acidose ses ofte ved sepsis, bl.a. på grunn av økning i laktat, og laktatverdien var høyere enn forventet, selv om verdien var innenfor referanseområdet. Lumbalpunksjon ble utført fem timer etter oppstart av antibiotikabehandling, etter at barnet var stabilisert. Analysen viste leukocytter 3,5 · 10<sup>9</sup>/l, glukose < 0,5 mmol/l (lav) og protein 4,44 g/l (høy) (tabell 1). Cerebrospinalvæsken var blakket. Resultatet styrket mistanken om en bakteriell meningitt.

**Tabell 1**

Prøvesvar

Prøve	Måleverdi	Referanseområde
Blod		
CRP (1. måling) (mg/l)	177	< 5
Leukocytter (10 <sup>9</sup> /l)	6,5	4,0–20,0
Hemoglobin (g/dl)	17,0	13,5–21,4
Trombocytter (10 <sup>9</sup> /l)	353	164–370
Kreatinin (µmol/l)	38	27–81
Natrium (mmol/l)	137	137–144
Kalium (mmol/l)	5,2	3,5–4,4
Ionisert kalsium (mmol/l)	1,21	1,00–1,50
Laktat (mmol/l)	2,9	1,0–3,5
Blodgass, kapillær		
pH	7,33	7,35–7,45
pCO <sub>2</sub> (kPa)	4,9	4,7–5,9
Baseoverskudd (mmol/l)	–7	0 ±3
Bikarbonat (mmol/l)	19	21–27
Cerebrospinalvæske		
Leukocytter (10 <sup>9</sup> /l)		
- 1. måling	3,5	0–30
- 2. måling, to dager etter 1.	35,3	0–30
Glukose (1. måling) (mmol/l)	< 0,5	–
Protein (1. måling) (g/l)	4,44	–

Mens 1–5 per 1 000 nyfødte får neonatal sepsis, er det kun 0,2–0,4 per 1 000 som får meningitt (1). Forekomsten er høyere blant premature (definert som barn født t.o.m. svangerskapsalder 36+6). Risikoen for meningitt er høyere i første levemåned enn noen gang senere i livet. Tross fremgang i medisinsk behandling og intensivpleie av nyfødte er det fortsatt en sykdom med enormt skadepotensial (3, 4). Letaliteten har gått ned fra nesten 50 % i 1970-årene til under 10 % i dag, men morbiditeten er relativt uendret. Av de overlevende får 20 % alvorlige senskader, og ytterligere 35 % lettere senskader (2, 4, 5).

Eksempler på senskader er forsinket utvikling, cerebral parese, hydrocefalus, epilepsi, kognitiv svekkelse, synstap og hørselstap. Dårlige prognostiske faktorer er lav fødselsvekt (< 2 500 g), over 24 timers varighet av symptomer før innleggelse, leukopeni, krampeanfoll over 72 timer etter innleggelse, fokale neurologiske utfall, behov for pustestøtte og langvarig forekomst (over 48 timer) av mikrober i cerebrospinalvæske (2). Komplikasjoner som abscessdannelse og trombose i sentralnervesystemet er vanligere hos nyfødte enn hos større barn med meningitt.

De senere årene har det vært vanlig praksis å gi selektiv antibiotikaprofylakse under fødselen til fødende kvinner hvis det er påvist gruppe B-streptokokker (GBS) i vaginalflora og det foreligger en eller flere risikofaktorer for overføring av GBS-sykdom (6). Lignende praksis har redusert forekomsten av tidlig GBS-sykdom hos nyfødte (levedøgn 1-7) fra 1,6 per 1 000 fødsler til 0,5 per 1 000 fødsler i USA. Antibiotikabruk under fødsel reduserer ikke forekomsten av sen GBS-infeksjon (levedøgn 7-89) og heller ikke neonatal infeksjon forårsaket av andre mikrober (1).

Gruppe B-streptokokker og *Escherichia coli* er de vanligste patogene mikrobenene som forårsaker både neonatal sepsis og meningitt. Klinisk er det i praksis umulig å skille meningitt fra sepsis hos nyfødte – begge tilstandene domineres av uspesifikke symptomer som temperaturlabilitet, irritabilitet, slapphet og spisevegring eller oppkast. Mer spesifikke neurologiske symptomer som nedsatt tonus, tremor, rykninger og krampeanfoll kan forekomme ved meningitt. Fyldig fontanell er ofte til stede, nakkestivhet er sjelden (7). Empirisk behandling av sepsis og meningitt er forskjellig fordi man ved meningitt må velge antibiotika som har god penetrans til sentralnervesystemet. Det er svært viktig å tenke på meningitt når det kommer inn syke nyfødte, da forsinket oppstart av riktig behandling kan ha alvorlige konsekvenser.

Vår pasient hadde ved innkomst et klinisk bilde av «akutt dekortikering», kjennetegnet ved fleksorhypertoni. Hun hadde samtidig feber, og mistanken om infeksjon i sentralnervesystemet var sterk. Syke nyfødte har ofte uspesifikke symptomer, og til og med et åpenbart neurologisk symptom som «akutt dekortikering» kan være tegn på en rekke tilstander og reflekterer egentlig kun en forstyrrelse i homøostase. Det kliniske bildet har vanligvis sammenheng med forhøyet intrakranielt trykk, men årsaken kan være alt fra alvorlig hypoglykemi til akutt hjerneblødning (8).

Ekkokardiografi ble rekvirert for vurdering av myokardfunksjon og fylningsgrad. Undersøkelsen viste åpen ductus arteriosus og strømningsforhold i aorta som ga mistanke om koarktasjon, dvs. innsnevring av hovedpulsåren som vanligvis forekommer i området hvor ductus arteriosus munner ut. Det ble startet behandling med prostaglandin E<sub>1</sub>-analog for å holde ductus åpen grunnet risikoen for sirkulatorisk kollaps ved lukning. I løpet av første behandlingsdøgn ble pasienten respiratorisk påvirket, og ca. 16 timer etter ankomst ble hun intubert og lagt på respirator. Mikrobiologisk laboratorium rapporterte om middels vekst av *E. coli* i blodkultur, og dagen etter ble samme mikrobe påvist i cerebrospinalvæske. Resistensbestemmelsen viste at mikroben var resistent mot ampicillin og gentamicin, men sensitiv for cefotaksim med en MIC-verdi på 0,25 mg/l. Cefotaksim ble kontinuert i monoterapi. Virus-PCR i cerebrospinalvæske var negativ, og aciklovir ble seponert.

De neste dagene var jenta respiratorisk og sirkulatorisk stabil på respirator. CRP steg til 295 for så å holde seg rundt 200. Hun hadde også vedvarende feber. Det ble gjort en ny lumbalpunksjon to dager etter den første, og da var det  $35,3 \cdot 10^9/l$  leukocytter, fortsatt lav glukose og høy protein. De behandlende nyfødtelegene konfererte med leger innen infeksjonsmedisin og mikrobiologi for å drøfte om det var riktig å kontinuere behandlingen med cefotaksim i monoterapi på tross av de nye prøvesvarene. Det høye celtallet ble tolket som en immunrespons, og man ble enige om å kontinuere behandlingen.

Når pasienter innlegges på sykehus med alvorlige infeksjoner, er det flere ting som påvirker

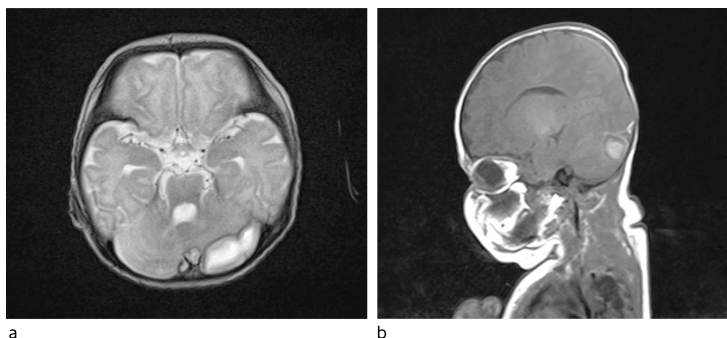
valg av antibiotika. Ifølge retningslinjene skal man starte med empirisk behandling, dvs. behandling som virker godt mot de mikroben som mest sannsynlig forårsaker infeksjonen, samtidig som man dekker for en del andre mulige patogener. At terapien skal være så smal som mulig av hensyn til utvikling av antibiotikaresistens, tas med i beregning, men ved alvorlige infeksjoner på sykehus har dette lavere prioritet. Vår pasient fikk ampicillin/gentamicin, som er vanlig empirisk behandling ved sepsis hos nyfødte, med tillegg av cefotaksim fordi det har bedre penetrans til sentralnervesystemet. Det ble også startet behandling med aciklovir med tanke på herpes simplex-virus, fordi viruset kan gi alvorlig encefalitt hos nyfødte som har et klinisk bilde som er umulig å skille fra en bakteriell meningitt. Etter hvert som man får svar på mikrobiologiske undersøkelser, bør antibiotikabehandlingen gjøres så smal som mulig.

To dager etter lumbalpunksjon nummer to kom det svar fra mikrobiologisk laboratorium om at det fortsatt vokste *E. coli* i cerebrospinalvæsken. Antibiotikabehandlingen ble endret til meropenem (120 mg  $\times$  3 intravenøst), som mikroben i henhold til resistensbestemmelsen var sensitiv for med en MIC-verdi på 0,032 mg/l.

MIC står for *minimum inhibitory concentration*, og er den minste konsentrasjonen av et antibiotikum som hemmer synlig vekst av bakterier. Bruk av MIC-verdi er den beste tilgjengelige metoden for å sammenligne effekten av ulike antibiotika og benyttes sammen med resistensbestemmelse for å finne ut hvilket middel som er best egnet i en klinisk setting (9). MIC-verdien oppgis fra laboratoriet sammen med en tolkning av om mikroben er sensitiv (S), intermediær (I) eller resistent (R). Verdiene følger et kontinuum, slik at det har en viss betydning om tallet ligger lavt eller høyt innenfor intervallet som betegnes «S». Verdien i seg selv sier lite hvis man ikke vet hvilken konsentrasjon det aktuelle middelet får i det vevet der en infeksjon skal behandles, og MIC-verdien for de forskjellige midlene kan følgelig heller ikke sammenlignes direkte.

Etter at behandlingen ble skiftet til meropenem, ble pasienten i bedre allmenntilstand. Hun ble ekstubert etter fem døgn på respirator, og begynte etter hvert å vise interesse for å spise. CRP gikk ned fra 284 til 114 i løpet av tre dager.

Klinisk var tilstanden stabil de påfølgende dagene. Det ble tatt daglige blodprøver, og CRP steg igjen til 180 for så å holde seg stabil i underkant av 200. Kroppstemperaturen var fortsatt svingende, og pasienten hadde gode perioder, men var også trøtt og sov mye. Det hadde blitt tatt ultralyd caput tre ganger i forløpet. De to første undersøkelsene viste tegn på ventrikulitt, den tredje var i det vesentlige normal. På bakgrunn av vedvarende høy CRP og fortsatt feber en uke ut i forløpet ble det besluttet at det var indikasjon for MR caput/columna med spørsmål om abscesser. MR-undersøkelsen viste omfattende trombosering av vener og venesinus samt flere abscesser (figur 1), hvorav den største ble målt til 3  $\times$  1,2  $\times$  1,3 cm. Det ble startet med enoksaparin som trombosebehandling (4,5 mg  $\times$  2 subkutan, gradvis justert opp til 7,5 mg  $\times$  2 monitorert etter anti-faktor Xa-verdi).



**Figur 1** MR caput tatt én uke inn i sykeforløpet. Transversalsnitt (a) og sagittalsnitt (b) som begge viser den største abscessen med størrelse 3  $\times$  1,2  $\times$  1,3 cm beliggende dorsalt over venstre cerebellare hemisfære.

Ultralyd caput er den foretrukne billedundersøkelsen hos nyfødte med meningitt, og anbefales for alle hvor dette mistenkes. Undersøkelsen har høy sensitivitet for å avdekke

ventrikulitt, hjerneødem og økt intracerebral væske. Imidlertid er MR overlegent når det gjelder forandringer i hjernevev, som f.eks. ved abscessdannelse. Dette gjelder særlig forandringer i bakre skallegrop (10). Hos vår pasient var det subtile tegn til ventrikulitt på ultralyd caput, men dette var i bedring tredje gang undersøkelsen ble utført. Ventrikulitt kan forhindre drenering av cerebrospinalvæske og fører ofte til at den inneholder bakterier lenger enn ved meningitt uten ventrikulitt. I noen tilfeller kan ekstern drenering og direkte instillasjon av antibiotika i ventriklene bli aktuelt. Det ble ikke vurdert i vårt tilfelle. Det var ikke mulig å se abscessutviklingen på ultralydundersøkelsene, verken den store abscessen beliggende over venstre cerebellarhemisfære eller de mindre abscessene langs venstre temporallapp. Det var heller ingen mistanke om venetrombose på ultralyd.

Nevrokirurg ble konsultert, og det ble besluttet konservativ behandling og MR-kontroll etter 1–2 uker. Da infeksjonen ble vurdert som stabil, ble pasienten etter avtale flyttet til Rikshospitalet for vurdering av aortabuen. Prostaglandin E<sub>1</sub>-analog ble seponert under tett overvåkning, og det var ikke tegn til koarktasjon i det videre forløpet. Aortabuen er vurdert som noe hypoplastisk, noe som gjør at pasienten fortsatt har kardiologisk oppfølging, men dette har ikke gitt noen symptomer. Under oppholdet på Rikshospitalet ble det oppdaget en fluktuerende hevelse subkutant i bakhodet, klinisk forenlig med en abscess. Denne ble insidert og drenert, og det ble påvist *E. coli* i aspiratet.

Pasienten fikk intravenøs antibiotika i totalt syv uker. Etter at hun kom tilbake fra Rikshospitalet, fikk hun kombinasjonsbehandling med cefotaksim (150 mg × 4 intravenøst) og meropenem (120 mg × 3 intravenøst). De intrakranielle abscessene resorberte med konservativ behandling, og MR-undersøkelse tatt ved endt antibiotikabehandling viste full regress.

De foresatte fikk etter hvert mistanke om at datteren hadde nedsatt hørsel, og audiometri ved to måneders alder viste utsløkket hørsel på det ene øret og alvorlig nedsatt hørsel på det andre. Jenta har fått tilpasset høreapparat og skal vurderes for cochleaimplantat. Hun har også noe forsinket psykomotorisk utvikling, men etter et så langtrukket sykdomsforløp er dette ikke overraskende. Hun følges av et tverrfaglig team bestående av barnelege, spesialfysioterapeut og spesialsykepleier pga. dette.

Ved utskrivelsen ble foreldrene instruert i måling av hodeomkrets og anbefalt å gjøre dette ukentlig. Allerede ti dager senere var økningen større enn forventet, og jenta ble tatt inn poliklinisk til nevrokirurg for vurdering av hydrocefalusutvikling. Hydrocefalus ble bekreftet billediagnostisk, og 16 dager etter utskrivelse fikk hun operert inn en ventrikuloperitoneal shunt uten komplikasjoner.

## Diskusjon

Neonatal meningitt er en svært sjelden tilstand, og tross moderne behandling og overvåkning har sykdommen stort skadepotensial. Det er derfor nødvendig med årvåkenhet overfor en slik diagnose, særlig fordi symptomer i nyfødteperioden er uspesifikke og kan være vanskelige å tolke. Nyfødte med feber skal alltid legges inn på sykehus til vurdering, og som regel er det riktig å gjøre en omfattende utredning. Forsinket oppstart av adekvat antibiotikabehandling kan få alvorlige konsekvenser. I vår kasuistikk ble diagnosen mistenkt raskt, og empirisk behandling iverksatt i henhold til retningslinjene. Allikevel fikk pasienten flere komplikasjoner i et langtrukket forløp.

Alvorlige infeksjoner som ikke responderer som forventet på empirisk antibiotika, krever ofte samarbeid mellom flere faggrupper. Vår pasient fikk komplikasjoner i form av hjerneabscesser og senere hydrocefalus, og nevrokirurgene var således sentrale gjennom hele forløpet. Underveis var det usikkerhet blant de behandlende legene om konservativ behandling av abscessene var tilstrekkelig. Abscessene gikk fullstendig i regress under behandlingen, slik at det retrospektivt må vurderes som korrekt å avstå fra kirurgi.

Manglende behandlingseffekt og valg av antibiotika ble i flere omganger diskutert med infeksjonsmedisinere og mikrobiologer. Etter den andre lumbalpunksjonen måtte man vurdere å endre antibiotikatype, da celltallet i cerebrospinalvæsken hadde tidoblet seg, og

glukose/protein-ratioen fortsatt var lav. MIC-verdier var på dette tidspunktet tilgjengelige, men vi valgte å kontinuere behandlingen til dyrkningssvaret forelå to døgn senere. Siden det viste seg at *E. coli* fortsatt vokste i cerebros spinalvæsken, må man spørre seg om vi burde ha sett nærmere på MIC-verdiene på et tidligere tidspunkt, og om det i så fall ville ha ført til behandlingsskifte tidligere.

Hydrocefalus forekommer i 24 % av tilfellene med neonatal meningitt. Forekomsten er høyere ved meningitt forårsaket av gramnegative bakterier (7). Hørselstap forekommer i 10 % av tilfellene og er den vanligste årsaken til ervervet hørselstap i barndommen (11). I noen tilfeller er hørselstapet forbigående. Enkelte studier har vist reduksjon i forekomsten av hørselstap ved bruk av deksametason, spesielt ved *Haemophilus influenzae*-meningitt (12). Deksametasonbehandlingen må startes før antibiotikabehandlingen, eller senest én time etter, for å ha effekt. Den påvirker ikke letaliteten og er ikke anbefalt i norske eller internasjonale retningslinjer, men kan vurderes i enkelte tilfeller.

---

#### LITTERATUR:

1. Kliegman R, Behrman R, Jenson H et al. Nelson Textbook of Pediatrics. 18. utg. Philadelphia, PA: Saunders, 2007. Kapittel 109.
2. Wilson C, Nizet V, Maldonado Y et al. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 8. utg. Philadelphia, PA: Saunders, 2016: 217–71.
3. de Jonge RC, van Furth AM, Wassenaar M et al. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 232. [PubMed][CrossRef]
4. de Louvois J, Halket S, Harvey D. Neonatal meningitis in England and Wales: sequelae at 5 years of age. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 730–4. [PubMed][CrossRef]
5. Bedford H, de Louvois J, Halket S et al. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. *BMJ* 2001; 323: 533–6. [PubMed][CrossRef]
6. Norsk gynekologisk forening. Veileder i fødselshjelp 2014. <https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodsels-hjelp-2014/> Lest 3.10.2019.
7. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 711–33, viii. [PubMed][CrossRef]
8. Brown JK, Ingram TT, Seshia SS. Patterns of decerebration in infants and children: defects in homeostasis and sequelae. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36: 431–44. [PubMed][CrossRef]
9. Uptodate. Overview of antibacterial susceptibility testing. [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antibacterial-susceptibility-testing?search=overview%20of%20antibacterial%20susceptibility%20testing&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antibacterial-susceptibility-testing?search=overview%20of%20antibacterial%20susceptibility%20testing&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) Lest 1.6.2017.
10. Yikilmaz A, Taylor GA. Sonographic findings in bacterial meningitis in neonates and young infants. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 129–37. [PubMed][CrossRef]
11. Ouchenir L, Renaud C, Khan S et al. The epidemiology, management, and outcomes of bacterial meningitis in infants. *Pediatrics* 2017; 140: e20170476. [PubMed][CrossRef]
12. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9: CD004405. [PubMed]

---

Publisert: 4. november 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0861

Mottatt 2.11.2018, første revisjon innsendt 30.1.2019, godkjent 3.10.2019.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no